

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE 883

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Lucien, Fernand CADOT

Né le 22 Mai 1930 à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CRITIQUE
DE LA CORTICOTHERAPIE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

Président : Monsieur DE GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre, Lucien, Fernand C A D O T

Né le 22 mai 1930 à P A R I S

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ETUDE CRITIQUE DE LA CORTICOTHERAPIE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.F. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNÉ

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
(Hôtel-Dieu	BROCQ
(Broussais	G.d'ALLAINES
(Salpêtrière	MOULONGUET
(Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	(MERLE d'AU- BIGNÉ
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	(PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY J. BESANÇON MORÉAU de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R. LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Cliniques obstétricales	
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl) POILLEUX THOMERET VERNE (J M)
Bactériologie	(CHRISTOL NEVOT	Pat. expé- riment.	(MAURICE LOEPER POUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH
Biol. méd.	BOURLIERE		
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J		
Dermato-syphil.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN BULLIARD COUJARD N...		
Histologie			
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal. infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE	Pat. méd.	(LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH
légale et	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Obstétrique			
Ophtalmo- logie	(BREGEAT DESVIGNES	Pédiatrie	(POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI
Orthopédie	JUDET	Pharmacol.	(Melle LEVY CHEYMOL
Oto-rhino- laryngo.	(AUBRY MADURO		
Parasito.	BRUMPT	Physiol.	(BARGEON DEJOURS PARROT
Parasito.col.	CHABAUD ABOULKER	Physique	(DJOURNO GOUGEROT
Pat. chir.	(BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Pneum. phthis.	KREIS

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK PICHOT	Stomato	{ CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELPARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		BROUET
	{ LEGER		DREYFUS
Clinique chr.	PADOVANI		FAUVERT
	ROUX	Clinique m.	HAGUENAU
	RUDLER		HAMBURGER
	SICARD		KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			MARCHAL
obstét. } { MAYER			SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... { Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère, à mon Père,

Leur abnégation, leur courage,
leur dévouement, leur affection,
leurs sacrifices m'ont toujours
soutenu.

Qu'ils trouvent ici le témoi-
gnage de ma sincère et profonde
reconnaissance.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris et
de Beauvais

Homage respectueux.

A mon Jury de Thèse.

ETUDE CRITIQUE
DE LA CORTICOTHERAPIE DANS LE
TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

- 2 -



- I -

AVANT-PROPOS

-:-

La sclérose en plaques est une affection redoutable dont l'évolution, capricieuse, n'est jusqu'ici guère influencée par les multiples traitements qu'on a cherché à lui opposer.

La multiplicité même de ces moyens thérapeutiques signe et les difficultés que l'on éprouve à traiter l'affection, et les incertitudes de sa nature, et enfin, les obstacles qui surgissent lorsque l'on tente de faire le bilan d'un traitement donné.

On a vu successivement épuiser des thérapeutiques fort diverses, allant de la vitamine B 12 à l'isoniazide, sans qu'on puisse expliquer comment une seule et même affection était susceptible de répondre à des actions aussi diverses.

Ces dernières années, et sans doute parce qu'il est dit que toute arme thérapeutique nouvelle doit être essayée dans la sclérose en plaques, des expériences cliniques ont été faites, avec des fortunes diverses, à l'aide de la cortisone et de l'A.C.T.H. et, plus récemment, avec la métacortandracine.

Pourquoi ce choix, ou plus exactement pourquoi ces tentatives, entreprises avec scepticisme, et sans grandes raisons de

base ? Il y a cependant lieu ici de retenir que pour certains auteurs, la sclérose en plaques se développerait sur un terrain allergique - nous verrons d'ailleurs que des arguments fort pertinents font bon marché de cette hypothèse. En tous cas, les hormones corticosurrénales et corticotropes agissent en tant que protecteur vis-à-vis d'agressions tissulaires fort diverses, et on a pu penser qu'il existait dans la maladie qui nous occupe, un état réactionnel particulier du mésenchyme.

Mais, reconnaissons-le, les tentatives entreprises reposent surtout sur les innombrables déceptions provoquées par d'autres essais qui paraissaient, théoriquement, justifiés et donc encourageants.

La cortisone, l'A.C.T.H., nous apportent-elles de nouveaux espoirs ? Nous n'osons répondre par l'affirmative, et les observations que nous rapportons ne comportent que très inégalement les preuves d'une action favorable de l'hormonothérapie. Mais on sait que la sclérose en plaques est une affection chronique, évoluant par poussées pendant des années et sur un mode capricieux et imprévisible ; aussi d'une part, les améliorations observées peuvent toujours être mises sur le compte de rémissions spontanées, ce qui rend difficile l'appréciation de la valeur de tout traitement, et d'autre part, une hormone comme la cortisone ne saurait être administrée, même en cures discontinues, pendant des années. Elle doit donc être interrompue, ce qui en compromet les effets.

C'est pourquoi cortisone et A.C.T.H. n'ont pas paru constituer un véritable progrès dans le traitement de la sclérose en plaques, bien que leur action propre

ait été souvent favorable. C'est pourquoi aussi on s'est tout récemment adressé à une autre forme, mieux tolérée, de la corticosturrénalothérapie, au moyen de la métacortandracine, et que ces derniers essais semblent, eux, ouvrir peut-être, une voie nouvelle dans le traitement de la sclérose en plaques.

Défiance, méfiance, scepticisme, découragement, dominant trop souvent les essais thérapeutiques entrepris dans le traitement de la sclérose en plaques, qui demeure invaincue, au-dessus des ressources de nos actuels moyens. Il n'est que de lire la littérature, en particulier française, qui leur est consacrée. COSSA écrivait récemment qu'il avait essayé la corticothérapie parce que la maladie ne connaissait pas de médication spécifique, et surtout parce que la famille des malades l'avait demandé. Sur six cas, il n'a obtenu qu'une seule fois "un résultat assez heureux", et il conclut qu'il ne semble pas que la corticothérapie ait apporté une arme véritablement efficace contre la sclérose en plaques.

Mais les progrès thérapeutiques ne sont-ils pas faits aussi d'échecs, qui montrent les erreurs, les insuffisances et finissent par céder le pas aux résultats heureux ? Et sans préjuger encore de la valeur de la métacortandracine, n'est-ce pas précisément parce que la cortisone et l'A.C.T.H. ont échoué que l'on s'est adressé à elle ?

Nous pensons donc qu'un bilan provisoire tel que nous allons essayer d'en dresser un n'est pas inutile, et qu'il est même susceptible de constituer une marche, un échelon, une étape vers d'autres expériences thérapeutiques peut-être plus fructueuses.

ses. L'enjeu est trop important pour que l'on puisse se laisser aller au découragement. Il s'agit d'une affection très grave, et qui n'a pas encore trouvé son traitement spécifique, deux raisons majeures pour poursuivre l'effort.

Avec la métacortandracine, on dispose d'une substance d'action comparable à celle de la cortisone, mais avec une tolérance, une sécurité infiniment supérieures. Mais sans les premières expériences avec la cortisone, on ne serait pas venu à la métacortandracine. Tout est utile dans la recherche, même - et peut-être surtout - les insuccès...

°°°

Nous nous proposons de suivre le plan de travail que voici :

- nous verrons sur quelles bases théoriques se fonde l'indication de la corticothérapie présentée par la sclérose en plaques, et pourquoi celle-ci peut être susceptible de bénéficier d'un état d'hypercorticisme provoqué : déséquilibre hormonal qui semble en aggraver l'évolution et que corrigerait la cortisone - ou ses dérivés ou homologues ; peut-être nature allergique de la sclérose en plaques, très contestée par certains ;

- nous exposerons ensuite les observations qui montrent que la cortisone, l'A.C.T.H. et plus récemment encore la métacortandracine ont été essayées à maintes reprises dans le traitement de l'affection qui nous occupe : cas isolés, mais aussi séries de vingt, trente et même plus de soixante observations ;

- il nous restera alors à faire le bilan de ces résultats, à les apprécier, à les discuter, et plus encore sans doute à prévoir l'évolution de ce nouveau traitement d'une affection jusqu'ici rebelle à la plupart des essais entrepris...

- II -

LES BASES THEORIQUES
DE LA CORTICOTHERAPIE DANS
LA SCLEROSE EN PLAQUES

-:-

S'il était tentant d'essayer la corticothérapie, un peu en désespoir de cause, dans une maladie jusqu'ici nullement influencée par les traitements qui lui ont été appliqués, ce n'est cependant pas par hasard que cette méthode a été choisie, mais sur des bases au moins théoriques, dogmatiques, non toujours vérifiées malheureusement.

L'emploi prolongé de la cortisone, de l'A.C.T.H., de la métacortandrachine, crée un état d'hypercorticisme. Il faut donc ou bien que la maladie à traiter soit marquée d'hypocorticisme, ou bien que les retentissements biologiques de l'hypercorticisme entraînent des influences susceptibles d'enrayer la maladie.

Peu d'auteurs, à vrai dire, se sont occupés de l'état hormonal des malades atteints de sclérose en plaques. On doit à BIRKMAYER et collaborateurs (Société des Médecins de Vienne, séance du 27 mai 1955) une étude basée sur l'observation suivante : des caractères constitutionnels particuliers accompagnent les différents types évolutifs de la sclérose multiple en plaques. D'où les dosages des éliminations

hormonales, gonadotrophine, 17-cétostéroïdes, oestrine, faits chez 71 malades atteints de sclérose en plaques. L'évolution clinique de la maladie chez des sujets présentant une élimination déficitaire d'hormones en regard de leur âge et de leur sexe, a montré que des particularités se retrouvaient avec constance. C'est ainsi que la durée de la maladie a été plus brève que lorsque l'élimination hormonale était normale ; l'intervalle écoulé entre le début de la maladie et l'apparition des paralysies complètes a été plus court et le nombre des malades devenus complètement incapables de marcher, plus élevé.

BIRKMAYER en conclut qu'un axe hypophyso-surrénocortical fonctionnant normalement entraîne une évolution plus bénigne et plus lente de la sclérose multiple, donne des phénomènes moins graves du point de vue fonctionnel. Par contre, chez les malades dont la capacité fonctionnelle de l'axe hypophysocorticosurrénal est amoindrie, du fait de facteurs constitutionnels ou d'un stress surajouté, on voit survenir une déchéance fonctionnelle beaucoup plus rapide et beaucoup plus profonde. Ces observations incitent à penser qu'un traitement substitutif par implantation d'hormones déficitaires pourrait enrayer l'évolution de la sclérose.

o°o

La nature allergique de la sclérose en plaques a été soutenue par certains, et mise en avant pour justifier la corticothérapie. Cette opinion a été soutenue en particulier par les allergistes, les immunologistes, les anatomopathologistes. PRIGAL a réuni les arguments en faveur de la nature aller-

gique de la sclérose en plaques, les a discutés, et a abouti aux conclusions suivantes :

1° des états anatomocliniques rappelant la sclérose multiple ont pu être provoqués chez l'animal par des injections d'extraits ou d'émulsions de tissu cérébral ou médullaire homo ou hétérologue, avec ou sans adjuvants ;

2° un mécanisme allergique paraît impliqué dans la production expérimentale de l'encéphalomyélite. L'antigène, non encore identifié, semble intimement lié à la myéline, du tissu nerveux homologue ou hétérologue peut agir en tant qu'antigène ;

3° les anticorps impliqués dans l'encéphalomyélite expérimentale ne paraissent pas capables de transfert passif ; il existe des anticorps "anticerveau" mis en évidence par la fixation du complément, la précipitation ou la floculation ; mais il ne semble pas y avoir de rapport direct entre l'apparition et le taux de ces anticorps, et la survenue des symptômes chez l'animal ; il faut donc encore des recherches en ce qui concerne l'identification de l'anticorps spécifique ;

4° les résultats des cutiréactions avec l'antigène provenant de tissu nerveux hétérogène ou homologue ne sont pas concluants ;

5° il n'existe pas de rapport complet, direct, entre l'encéphalomyélite et la sclérose en plaques ; toutes deux peuvent sans doute relever d'un mécanisme allergique mais celui-ci demeure obscur dans la sclérose

en plaques : autosensibilisation, avec libération d'un allergène intrinsèque latent?

6° le système nerveux central est susceptible de présenter des troubles cliniques allergiques très divers, mais toujours réversibles, alors que la sclérose en plaques est irréversible.

7° Expérimentalement, les réactions allergiques cérébrales, tel que le phénomène d'Artus, peuvent provoquer la démyélinisation, mais rien n'indique que la seule allergie dans le système nerveux central puisse être un facteur de démyélinisation.

8° On a discuté de l'autosensibilisation, sensibilité tissulaire spécifique, en tant que facteur étiopathogénique de la sclérose en plaques ; mais aucun mécanisme n'a pu être établi dans ce sens ;

9° On a pensé à l'infection comme facteur de libération de l'antigène provenant du tissu nerveux et entraînant une autosensibilisation. Un facteur extrinsèque peut être discuté à l'origine du mécanisme responsable de l'allergie cérébrale ;

10° la démyélinisation peut être expérimentalement provoquée par des mécanismes autres que la réaction antigène-anticorps : réactions inflammatoires, anoxie cérébrale, enzymes démyélinisants, troubles circulatoires, poisons métaboliques, barbituriques, cyanure de potassium. Ainsi, on est amené à considérer la sclérose multiple comme un syndrome susceptible d'être provoqué par des causes très diverses, y compris certains types intrinsèques d'allergie ;

11° l'aspect anatomopathologique de la sclérose en plaques n'est pas spécifique d'un mécanisme allergique, mais ne s'y oppose pas non plus ;

12° il existe peu d'études cliniques de l'aspect allergique de la sclérose en plaques, et elles ne sont pas concluantes.

En somme, si des arguments peuvent être considérés comme en faveur de la nature allergique de la sclérose en plaques, ou plus exactement, si ces arguments ne s'opposent pas à cette théorie, rien ne vient actuellement permettre de l'affirmer ni surtout d'en expliquer nettement le mécanisme.

FOG, de son côté, qui a utilisé l'A.C.T.H. dans le traitement de la sclérose en plaques, part de la notion qu'il s'agit d'un trouble mésoenchymateux. La cortisone et l'A.C.T.H. ont une action encore obscure à certains égards, mais elles semblent réduire la production des anticorps et limiter l'activité histiocytaire.

FOG a traité vingt cas de sclérose en plaques par l'A.C.T.H. et a suivi le comportement de la corticosurrénale sous l'action du traitement et en rapport avec les résultats cliniques.

Chez quatorze malades, l'élimination des 17 cétostéroïdes a été dosée chaque jour ; chaque fois que cette élimination s'est considérablement augmentée, l'amélioration clinique a été notable, sauf dans un cas seulement modérément influencé. Dans les cas qui n'ont montré qu'une très légère réaction des stéroïdes, il n'y a pas eu

d'amélioration clinique nette.

Le traitement hormonal n'augmente pas régulièrement l'élimination des stéroïdes chez les malades atteints de sclérose en plaques ; en élevant les doses d'A.C.T.H. ou de cortisone, on n'augmente pas nécessairement l'élimination urinaire des corticoïdes. En somme, trouble mésenchymateux, la sclérose en plaques doit être considérée comme une anomalie primaire du tissu interstitiel, les lésions du parenchyme nerveux lui étant secondaires.

Cette explication pathogénique séduisante rendrait compte de l'irréversibilité des lésions lorsque la maladie évolue depuis longtemps déjà et n'est soumise que tardivement au traitement corticosurrénal.

o°o

On voit quelles sont les obscurités, les incertitudes qui règnent sur l'étiopathogénie de la sclérose en plaques, et sur le mécanisme d'action des hormones corticosurrénales dans cette indication particulière.

C'est pourquoi mieux vaut passer aux faits pratiques, concrets, aux résultats cliniques des essais thérapeutiques réalisés ces dernières années dans cette voie.

APPLICATIONS CLINIQUES

-:-

BALLIVET (1953) a traité six malades atteints de sclérose en plaques par la cortisone, dont l'action lui a paru essentiellement psychique. Cet auteur ajoute qu'il est difficile de parler d'amélioration clinique, étant donné la tendance évolutive si capricieuse de cette affection.

°°°

JOENSSON, Von REIS, SAHLGREN (1950) ont utilisé l'A.C.T.H. chez deux femmes de 34 ans, toutes deux atteintes de sclérose en plaques.

Avant le traitement, la malade présentait une paralysie totale du membre inférieur droit, et à gauche, une diminution importante de la motilité et de la force.

La seconde malade présentait une diminution de la force musculaire de la jambe gauche, la flexion des articulations de ce côté était très faible, et l'ataxie était marquée.

Le traitement a été institué pendant cinq jours dans un cas, quatre jours dans l'autre, avec une dose initiale de 25 mg de cortrophine organon, dose abaissée ensuite à 3,25 ou 5 mg toutes les trois heures.

Chez ces deux malades, les résultats ont été les suivants :

- un retour à la normale de la motilité, avec possibilité de marcher ;
- une augmentation de la force des membres ;
- une euphorie marquée ;

Les secteurs les plus influençables paraissant être ceux qui avaient été touchés le plus tardivement.

Enfin, le nombre des éosinophiles sanguins s'abaissa fortement, traduisant l'efficacité du traitement, mais il se releva après la fin de la cure hormonale.

°°°

POSTEL et COSSA (1955) ont rapporté le cas d'une jeune fille atteinte de sclérose en plaques, d'évolution très grave, qui pendant deux ans n'a pas réagi aux traitements habituels. Par contre, l'A.C.T.H. a donné des résultats dès le début, résultats transitoires, tant que l'hormone a été administrée de façon discontinue ; mais entre mai et décembre 1954, il n'y a plus eu de poussées évolutives, alors que celles-ci étaient très fréquentes depuis 1951. Naturellement, on ne saurait tirer de conclusions d'un cas isolé.

°°°

GLASER et MERRITT (1952) ont traité 33 malades atteints de sclérose en plaques par l'A.C.T.H. et la cortisone : ces malades comprenaient 23 femmes et 10 hommes entre 19 et 54 ans, avec des symptômes évoluant depuis deux semaines (épisode de névrite optique) à quatorze ans.

On n'avait obtenu aucune rémission thérapeutique depuis le début, quelle que soit l'ancienneté de la maladie. On a noté soigneusement le type évolutif des symptômes, pour chaque cas, afin de pouvoir apprécier avec autant d'exactitude que possible l'effet du traitement.

La plupart des malades ont reçu deux séries de quinze jours chacune d'A.C.T.H. suivies d'une observation de trois à dix-huit mois. Chez dix malades, après une série initiale d'A.C.T.H. on a institué un traitement oral d'entretien par cortisone pendant deux à six mois encore. Dans 21 cas (64 %) on n'a observé aucun changement ou des modifications très minimales ; dues soit aux oscillations évolutives spontanées, soit à une action psychique due au nouveau traitement. Cependant chez cinq de ces malades, sans amélioration nette, on a constaté une atténuation très nette des troubles vésicaux ou rectaux ; dans deux cas, l'ataxie, en particulier au niveau de la tête et des extrémités supérieures, s'est aggravée, en cours de traitement. Ce sont les deux seuls exemples d'aggravation dans toute cette série.

Chez douze malades (36 %) on a noté des améliorations très substantielles en ce qui concerne l'état général, beaucoup moins nettes en ce qui concerne les symptômes spécifiques : parésies spastiques, cérébelleuses ou ataxiques, troubles vésicaux, névrite optique. L'action sur la spasticité a été la plus nette, apparaissant au cours de la première semaine de traitement, et permettant une reprise de la force motrice, en particulier au niveau des extrémités inférieures atteintes. Les troubles vésicaux, présents chez treize

malades, ont été améliorés dans 60 % des cas, dans des proportions variables, mais toujours dans les cinq premiers jours de traitement.

Ainsi, sur 32 malades, on compte cinq échecs, neuf améliorations cliniques générales minimales ; quatre améliorations modérées, deux améliorations accusées. Avant le traitement, on n'a jamais constaté chez les malades des signes d'insuffisance corticosurrénale, chez tous l'éosinophilie sanguine était normale, de même que les électrolytes et le sodium. Le traitement hormonal a été bien toléré.

En ce qui concerne une action sur les lésions préexistantes, aucun effet n'a pu être constaté susceptible d'indiquer une évolution vers la guérison. Simplement, l'hormonothérapie paraît capable d'éviter les rechutes et de stabiliser l'état actuel. Plutôt qu'un effet curatif, il faut donc considérer les améliorations obtenues comme secondaires à l'état d'hypersurrénalisme provoqué, trois mécanismes d'action pouvant être retenus :

a) la suppression des réactions immunologiques anormales au niveau du système nerveux central ;

b) la suppression des réactions inflammatoires et conjonctivales tissulaires ;

c) des modifications chimiques en rapport avec les perturbations métaboliques profondes provoquées par le traitement en particulier au niveau du potassium, du sodium et des glucides, et leur retentissement sur l'excitabilité du tissu nerveux.

FOG a traité 31 malades (1952) par l'A.C.T.H. et conclut que le traitement n'est pas utile dans les cas stationnaires, mais peut être tenté dans les scléroses en plaques en évolution aiguë. Le peu d'effet dans les formes stabilisées s'explique en partie par la présence de lésions étendues et irréversibles et en partie aussi par la diminution de réactivité de la corticosurrénale vis-à-vis de l'A.C.T.H. Ainsi, action diminuée sur des lésions qui ne sont plus sensibles au traitement.

°°

COSSA, POSTEL et collaborateurs ont traité six malades atteints de sclérose en plaques par l'A.C.T.H. et la cortisone : une jeune fille de 20 ans, présentant une série de poussées évolutives, s'aggravant malgré les traitements classiques, est traitée par 40 U. d'A.C.T.H. par jour par périodes de 15 jours séparées par 15 jours de repos, puis un traitement quotidien de 10 ou 20 U. d'A.C.T.H. dans les phases intercritiques, avec élévation des doses à 80, 100 ou même 200 U. lors des poussées. L'hormonothérapie discontinuée n'avait que stoppé les poussées évolutives, le traitement continu a raréfié les poussées, qui ont été séparées par un état pratiquement normal. Et cependant, il s'agissait d'une sclérose en plaques très grave, avec atteinte pyramidale extrême et syndrome cérébello-vestibulaire intense, enfin paralysies de nerfs craniens. Actuellement, les poussées sont moins fréquentes, elles cèdent vite au traitement. Et entre les poussées, l'état fonctionnel est normal.

Les cinq autres cas de COSSA sont beaucoup moins favorables, et le traitement

hormonal n'a assuré que la rémission (peut-être spontanée) d'une poussée évolutive, ou n'a entraîné aucune modification heureuse de l'état ; dans deux autres cas, le traitement semble avoir déclenché une réaction focale bénigne, grave même dans un troisième cas.

Est-ce le jeune âge de la première malade, la longue durée du traitement, qui doivent rendre compte des résultats ? Mais elle présentait une forme particulièrement grave et ancienne de la maladie, et le traitement n'a été poursuivi que parce que les premiers résultats ont d'emblée été favorables, ce qui ne fut pas le cas chez les cinq autres malades.

o°o

Pour J. LHERMITTE, P. CASTAIGNE, et Th. ALAJOUANINE, si aucun accident n'a été noté dans les traitements de la sclérose en plaques par la cortisone, que ce soit par voie générale ou par voie intrarachidienne, il n'en apparaît pas moins pour eux que :

- le traitement n'a pas d'action dans les formes évoluées de la maladie ;
- les améliorations constatées s'intègrent dans l'évolution favorable, spontanée et momentanée, de la maladie.

o°o

Mais du nouveau nous est apporté dans ce domaine par CLAISSE et collaborateurs (1956) avec cette fois la métacortandracine. Dans une communication à la Médicale des Hôpitaux, puis dans une étude plus détaillée, ces

auteurs apportent 56 observations de sclérose en plaques, la plupart à un stade avancé de la maladie, avec escarres, troubles sphinctériens, troubles de la déglutition. Trois malades étaient entre 18 et 30 ans, 14 entre 30 et 40 ans, 34 entre 40 et 50 ans, 5 entre 50 et 55 ans ; 11 cas (19 %) remontaient à 2-5 ans, 21 cas (38 %) entre 5 et 10 ans ; 21 (38 %) entre 10 et 20 ans et 3 (5 %) plus de vingt ans. La durée moyenne de l'évolution était de neuf ans environ.

Il s'agissait de 17 formes stabilisées depuis trois ans, de 27 formes d'évolution lente et progressive, dont 11 avec troubles sphinctériens et 17 avec troubles sphinctériens et escarres ; 12 formes en poussée aiguë relativement récente, dont cinq avec troubles sphinctériens et escarres.

Les malades ont été partagés en deux groupes aussi identiques que possible, l'un recevant la métacortandracine, l'autre des comprimés blancs. Divers traitements, préalablement appliqués et dont les résultats avaient été notés, ont été suspendus au moment de l'hormonothérapie.

Des premiers essais avec la cortisone, l'hydrocortisone et l'A.C.T.H. avaient donné six améliorations nettes, bien que passagères, de l'état général et des troubles neurologiques sur les treize cas ainsi traités.

Le traitement a comporté une première phase de trois mois elle-même scindée en trois. Pendant le premier mois, la métacortandracine a été répartie à posologie modérée et ses effets comparés au groupe

témoin. Pendant le deuxième mois, les comprimés placebo ont été remplacés par la métacortandrachine (sans que les malades en soient avertis) ; pendant le troisième mois, les traitements inefficaces ou mal tolérés étant arrêtés, on a cherché à fixer la posologie optimale chez les malades qui bénéficiaient du traitement, poursuivi à dose quotidienne faible pour les traitements continus, ou en augmentant les doses et en les associant en cas de besoin à d'autres traitements complémentaires.

Pendant la première phase, les 31 malades traités ont présenté quelques incidents, en particulier à la cessation du produit, diarrhée, fièvre, éruptions cutanées. Et cependant des résultats favorables sur le syndrome neurologique ont été obtenus :

- trois fois amélioration du syndrome cérébelleux;
- quatorze fois amélioration des troubles moteurs ;
- trois fois amélioration de la phonation et de la déglutition ;
- six fois amélioration des troubles sphinctériens (présents chez treize malades).

Chez les témoins, aucune amélioration objective, mais seulement quelques améliorations subjectives très transitoires. La suppression brusquée de la métacortandrachine et son remplacement par l'acide ascorbique ont entraîné des accidents graves dictant la reprise rapide de l'hormonothérapie.

Dans la seconde phase, les 56 malades ont reçu quotidiennement 20 mg de métacortan-

dracine ; dans deux cas il a fallu arrêter le traitement pour élévation inquiétante d'une hypertension pré-existante, deux fois aussi pour glycosurie avec hyperglycémie. Deux malades ont succombé pendant cette période, elles appartenaient au groupe témoin non traité pendant la première phase.

Dans 19 cas, le traitement a été interrompu, car il s'est avéré inefficace. Il faut un essai de deux mois pour juger des résultats, bons ou mauvais. En l'absence d'amélioration ou si des phénomènes d'intolérance apparaissent, il sera dangereux de poursuivre la cure, en tous cas, inutile.

Dans la troisième phase enfin, les malades bénéficiant du traitement et le supportant ont été individuellement examinés pour qu'une posologie leur soit appliquée. C'est alors que la valeur du traitement ininterrompu, prolongé pendant des mois, s'est imposée aux auteurs ; des doses réduites, 15 mg, ont été données quotidiennement, avec une injection hebdomadaire de testostérone en cas de besoin. Lorsque l'amélioration est jugée insuffisante, les doses sont élevées progressivement à 30 mg par jour, ce qui ne peut d'ailleurs être poursuivi très longtemps.

Les résultats déjà acquis ont été les suivants :

- les troubles moteurs ont été améliorés dans 23 cas, avec 11 fois récupération motrice très favorable, 7 fois favorable, 5 fois partielle ;

- le syndrome cérébelleux a été nettement

amélioré dans 3 cas et assez nettement influencé dans trois autres cas ;

- sur les signes oculaires, les résultats ont été nuls ;

- les troubles de la phonation, présents dans 30 cas, n'ont été améliorés que trois fois ;

- sur 23 malades présentant des troubles sphinctériens, 7 ont été améliorés ;

- sur 12 malades ayant des escarres, six ont été améliorés ;

- enfin, dans six cas, on note une amélioration purement subjective des contractures ou des douleurs.

Cette expérience clinique montre que la métacortandracine agit plus favorablement sur les formes évolutives que sur les formes stabilisées : sur 23 améliorations, 4 concernent en effet des formes stabilisées depuis plus de trois ans (sur 17 cas) soit 23 % ; onze concernent des formes évolutives lentes et progressives (sur 27 cas), soit 37 % ; et huit seulement concernent des formes en poussée aiguë récentes (sur 12 cas) : soit 66 %.

Ces résultats semblent donc nettement supérieurs à ceux qui sont obtenus avec la cortisone et l'A.C.T.H., sans doute surtout parce que la métacortandracine, mieux tolérée, peut être poursuivie en traitement continu prolongé.

Il s'agit donc d'une méthode à retenir, et que nous voudrions maintenant discuter en regard des échecs de la cortisone, ou au mieux de ses effets partiels et transitoires.

- IV -

DISCUSSION

-:-

L'emploi de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans le traitement de la sclérose en plaques reposait sur la notion de possibilité de la nature allergique de cette affection neurologique. Or, nous avons vu que si un mécanisme allergique ne peut être exclu, il reste dans le domaine des probabilités, mais n'a jamais été vérifié avec certitude, par exemple par la constatation d'anticorps spécifiques.

C'est d'ailleurs davantage l'action tissulaire, la protection contre une agression - exogène mais plus probablement endogène - qui sont recherchées ici.

Des observations publiées, il ressort que l'efficacité de la cortisone et de l'A.C.T.H. est très inconstante, très limitée et surtout très transitoire. Il n'en reste pas moins que des observations comme le cas I de COSSA et collaborateurs montrent que malgré tout la corticothérapie peut, dans certains cas favorables, dont il reste d'ailleurs à démontrer les éléments, exercer une action très favorable. Dans ce cas de sclérose en plaques évoluant pourtant sur le mode très grave, avec atteinte pyramidale intense allant jusqu'à la paraplégie, avec syndrome cérébello-vestibulaire important et paralysies de nerfs craniens, l'A.C.T.H. et la cortisone, à l'exclusion de toute autre mesure

thérapeutique, ont réussi à raréfier des poussées évolutives dont le rythme, allait au contraire en s'exagérant ; à rétablir entre les poussées - alors que la période intercalaire n'était marquée d'aucune rémission complète - un état fonctionnel normal. Cependant, rien dans cette observation ne permet d'expliquer l'effet favorable du traitement, pas même le taux initial des stéroïdes urinaires.

Devant ce succès, mais ces cinq échecs, COSSA était donc autorisé à conclure :

"Il ne semble donc pas que la corticothérapie ait apporté une arme véritablement efficace contre la sclérose en plaques".

Cette conclusion pessimiste est datée du 10 mars 1956. Deux mois et demi plus tard, CLAISSE et ses collaborateurs publièrent les résultats obtenus avec la métacortandracine dans 56 cas de sclérose en plaques. Cette fois, les succès représentaient, selon le symptôme considéré, selon aussi le mode évolutif de la maladie (les poussées aiguës récentes répondant remarquablement bien) entre 23 et 66 % des cas traités. Le mode d'action du produit a été démembré comme suit :

on a parfois enregistré une amélioration spectaculaire de l'état général : ce qui s'explique sans doute au premier chef par une reprise de l'appétit et par une amélioration des échanges nutritionnels, ce qui en particulier favorise la cicatrisation des escarres.

Le traitement hormonal suscite un classique état d'euphorie, allant même parfois jusqu'à l'excitation, ce qui commande dans

certains cas une limitation de la posologie. Subjectivement, les contractures diminuent, la mobilisation devient donc plus facile, ce que l'on peut rattacher à une action périphérique du médicament sur les muscles et les ligaments.

Dans quelques cas, on a obtenu des récupérations motrices absolument inespérées chez des malades pourtant quadriplégiques depuis quatre années. Pour expliquer ces résultats, il faudra faire intervenir des mécanismes physiopathologiques qui ne semblent pas encore avoir été invoqués.

Quant à la technique d'administration de la métacortandracine, elle demande une grande virtuosité et surtout une grande souplesse, une minutieuse surveillance, car si le produit peut être administré de façon plus continue et plus prolongée que la cortisone et l'A.C.T.H., il peut néanmoins lui aussi entraîner des accidents en particulier lors du sevrage.

Donc, même si le traitement paraît bien supporté, la surveillance continue s'impose. On donnera donc la métacortandracine de façon continue (toute interruption étant dangereuse, nous l'avons dit, mais à une posologie très réduite, 20, 15 ou même 10 mg par jour. Dans certains cas, on peut être amené à administrer des doses fortes, exceptionnellement d'ailleurs, de l'ordre de 25 à 35 mg, mais il faut dans la mesure du possible les éviter, puisque les risques d'accidents sont alors accrus alors que l'amélioration de supplément n'est guère appréciable.

En entreprenant un traitement de durée illimitée, il faut s'attendre à voir apparaître certains déséquilibres qui devront

être corrigés ;

- pour éviter un déséquilibre endocrinien métabolique, on saura administrer de la testostérone ;

- pour protéger le poumon, et éviter le réveil, la reprise, ou l'éclosion d'une bacillose, on donnera de l'isoniazide ; d'autres anti-infectieux ont été préconisés.

Les premières expériences cliniques font donc apparaître une efficacité nouvelle de la thérapeutique de la sclérose en plaques, sous la forme de doses faibles prises par voie buccale de métacortandracine. Les résultats restent cependant limités, en quantité et en qualité, et, surtout, imprévisibles et inconstants. Aucun parallélisme, en particulier, n'a pu être établi entre l'allure clinique et évolutive de la maladie, et les résultats à attendre ou obtenus.

Très schématiquement, on peut dire que 60 pour 100 des malades traités ne retireront aucun bénéfice de la métacortandracine ; les 40 % restants seront améliorés, de façon limitée, partielle, et surtout non systématisée. On peut assister à des progrès rapides, ou au contraire très lents, ou régulièrement objectifs : à des améliorations subjectives, ou au contraire nettement objectives. Même dans des formes très graves, il est possible d'obtenir un relèvement de l'état général et fonctionnel qui vaut bien cette tentative thérapeutique.

CLAISSE, qui rapporte ces résultats, veut se garder de tout optimisme prématuré,

mais n'en conclut pas moins, à l'opposé
de ce que nous avons vu pour la cortisone
et l'A.C.T.H. que :

il semble que la métacortandracine apporte
une orientation thérapeutique intéressante
dans la sclérose en plaques.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

La sclérose en plaques est une affection souvent lentement progressive, dont l'évolution n'est généralement ni enrayée, ni même retardée par les diverses thérapeutiques qu'on lui a opposées. La multiplicité des moyens expérimentés en signe l'inefficacité. Lorsqu'une amélioration est obtenue, il est difficile de l'attribuer au traitement, étant donné le caractère capricieux de l'évolution de la maladie.

Devant les échecs répétés, les déceptions, enregistrés ces dernières années, il était logique, devant la notion d'ailleurs problématique de la nature allergique de la sclérose en plaques, devant la possible réaction tissulaire qui est à la base des lésions anatomopathologiques du système nerveux central, de tenter la corticothérapie surrénale, cortisone, A.C.T.H., hydrocortisone.

Cette forme de corticothérapie n'a donné que quelques rares et inégales améliorations ; cependant, cette action a été retenue et son caractère limité a été attribué au fait que le traitement ne pouvait être suffisamment prolongé.

Ainsi est née l'idée d'appliquer à la sclérose en plaques une forme mieux tolérée

de corticothérapie, en s'adressant à la métacortandracine ; à dose faible, en traitement continu, le produit a permis d'obtenir des améliorations inespérées, certes fragmentaires, lentes ou rapides, toujours imprévisibles, mais cependant substantielles ; on estime actuellement les échecs totaux à 60 %, les améliorations plus ou moins limitées à 40 %.

S'il est trop tôt pour affirmer que l'on a trouvé un traitement efficace de la sclérose en plaques, on peut déjà considérer comme dépassé le jugement qui écartait la corticothérapie, considérée comme inefficace dans les formes techniques dans lesquelles elle avait été appliquée. Il faut donc poursuivre les expériences cliniques, mais sous le couvert d'une surveillance très étroite, faute de quoi les plus graves accidents sont à redouter, en particulier au moment du sevrage hormonal.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

A. BALLIVET

Commentaires sur le traitement de
la sclérose en plaques par la cortisone
Société Française de Neurologie,
5 novembre 1953

R. CLAISSE, Y. SUQUET, Melle G. ANDREOLI
La métacortandracine dans le traite-
ment de la sclérose en plaques
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
9 mars 1956

R. CLAISSE, Y. SUQUET, Melle G. ANDREOLI
La métacortandracine dans le traite-
ment de la sclérose en plaques (étude
clinique de 56 cas)
Presse Médicale LXIV pages 1005-1006
30 mai 1956

P. COSSA, J. POSTEL, BOCHOT, CAMUZARD,
Mme TARTAR
Essai de corticothérapie de la
sclérose en plaques
Presse Médicale LXIV page 447 10 mars
1956

T. FOG

Le traitement de la sclérose en pla-
ques par l'A.C.T.H.
Nordisk Medicin XLVI pages 1742-1751
21 novembre 1951

T. FOG

La corticothérapie dans certaines affections neurologiques
Ugeskr. f. Laeger CXIV pages 1677-1684
20 novembre 1952

G.H. GLASER, H.N. MERRITT

Effects of corticotropin (A.C.T.H.) and cortisone on disorders of the nervous system
Journ. Am. Med. Assoc. CXLVIII p.898-904 15 mars 1952

B. JOENSSON, G. Von REIS, E. SAHLGREN

Le traitement de la sclérose en plaques par l'A.C.T.H.
Nordisk Medicin XLIII pages 380-381
3 mars 1950

J. LHERMITTE, P. CASTAIGNE, Th. ALAJOUANINE

Action de la cortisone dans la sclérose en plaques
Soc. Fr. Neurol. 12 avril 1956

J. POSTEL, P. COSSA

Note sur le traitement subcontinu d'un cas de sclérose en plaques par l'A.C.T.H. et la cortisone
Revue Neurologique XCII pages 286-288
1955

S.J. PRIGAL

Allergy and multiple sclerosis : a critical review
Journal of Allergy XXVII pages 170-196
mars 1956

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

I.- Avant-Propos	13
II.- Les bases théoriques de la corticothérapie dans la sclérose en plaques	18
III.- Applications cliniques	24
IV.- Discussion	34
V.- Conclusions	39
VI.- Notes bibliographiques	41

-:-

SERMENT

--:--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--:--

